

14 指 - 3 消化器悪性腫瘍に対する標準的治療の確立のための多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 大 津 敦

研究成果の要旨

平成 14 年度からの 3 年間に於いて、当研究班では 4 つの第 Ⅰ 相比較試験を含む多数の臨床試験の最終解析を行い、わが国での消化器悪性腫瘍に対する標準治療の確立に大きく貢献した。食道がんでは、stage II-III 症例に対する術後補助化学療法による治療成績向上、化学放射線療法の治療効果が外科手術に匹敵することなどを示し、現在 2 つの第 Ⅰ 相比較試験が進行中でさらに新たに stage I 食道がんに対する外科手術と化学放射線療法の第 Ⅰ 相比較試験を計画中である。胃がんでは、2 つの術後補助化学療法に関する比較試験でいずれも手術単独が依然標準治療であることが示され、手術単独での成績は極めて良好でありわが国での胃がん手術の quality の高さを証明した。また、食道浸潤陽性例での手術術式に関する比較試験で非開胸群が標準治療と結論され、長年の論争に決着をつけるデータを示している。切除不能例に対する化学療法では、世界最大規模の比較試験と腹膜播種に対する世界唯一の比較試験を展開中で、いずれも順調に進行しておりまもなく登録終了見込みである。さらに内視鏡治療、膵がん・頭頸部がんなど新たな領域の臨床試験を計画中であり、まもなく登録開始予定である。当研究班では現在 6 つの大規模な比較試験が進行中で、さらに 17 年度中に 3 つの比較試験と 6 つの第 Ⅰ 相試験が開始予定である。いずれの試験もわが国のみならず世界的にも影響を与える試験であり、今後更なるエビデンスの創出が期待される。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
大 津 敦	*1 国立がんセンター東病院 医長 *2 // 部長	消化器がんの標準的治療の研究およびその総括
吉 田 茂 昭	*3 国立がんセンター東病院 副院長	消化器がんの標準的治療の研究およびその総括
朴 成 和	*4 静岡県立静岡がんセンター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
白 尾 國 昭	国立がんセンター中央病院 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
斎 藤 博	山形がん・生活習慣病センター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
滝内 比呂也	大阪医科大学第二内科 講師	消化器がんに対する化学療法の研究
兵頭 一之介	四国がんセンター	消化器がんに対する化学療法の研究
荒 井 保 明	*5 愛知県がんセンター 部長	消化器がんに対する化学療法の研究
金 子 和 弘	*6 昭和大学第二内科 助手	消化器がんに対する化学療法の研究
宮 田 佳 典	*7 厚生連佐久総合病院 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
小 泉 和 三 郎	*8 北里大学東病院 講師	消化器がんに対する化学療法の研究
小 島 宏	*9 県立愛知病院	消化器がんに対する化学療法の研究
藤 井 博 文	*10 栃木県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
田 村 孝 雄	*11 神戸大学医学部 助手	消化器がんに対する化学療法の研究
吉 岡 孝 志	*12 東北大学医学部附属病院 助教授	消化器がんに対する化学療法の研究

14 指 - 3 消化器悪性腫瘍に対する標準的治療の確立のための多施設共同研究

陳 勁 松	*13 癌研究会附属病院 医員	消化器がんに対する化学療法の研究
辻 晃 仁	*14 高知県立中央病院 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
山口 研 成	*15 埼玉県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
傳 田 忠 道	*16 千葉県立がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
稲 葉 吉 隆	*17 愛知県がんセンター 医長	消化器がんに対する化学療法の研究
	*18 // 部長	
吉 田 元 樹	*19 熊本地域医療センター 医員	消化器がんに対する化学療法の研究
	*20 // 医長	
土 井 俊 彦	*21 国立がんセンター東病院 医員	消化器がんに対する化学療法の研究
	*22 // 医長	
安 藤 暢 敏	東京歯科大学市川総合病院 教授	食道がんの集学的治療の研究
石 田 薫	岩手医科大学附属病院 助教授	食道がんの集学的治療の研究
篠 田 雅 幸	愛知県がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
加 藤 抱 一	国立がんセンター中央病院 部長	食道がんの集学的治療の研究
青 山 法 夫	神奈川県立がんセンター 部長	食道がんの集学的治療の研究
井 手 博 子	*23 東京女子医科大学消化器病センター 教授	食道がんの集学的治療の研究
神 田 達 夫	*24 新潟大学医学部附属病院 助手	食道がんの集学的治療の研究
中 村 努	*25 東京女子医科大学 准講師	食道がんの集学的治療の研究
小 澤 壯 治	*26 慶應義塾大学医学部 講師	食道がんの集学的治療の研究
笹 子 充	国立がんセンター中央病院 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
斎 藤 俊 博	*27 仙台医療センター 医長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
栗 田 啓	*28 四国がんセンター 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
愛 甲 孝	*29 鹿児島大学医学部 教授	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
磯 崎 博 司	*30 岡山大学医学部附属病院 助教授	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
田 中 洋 一	*31 埼玉県立がんセンター 部長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
古 河 洋	*32 市立堺病院 副院長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
谷 川 允 彦	*33 大阪医科大学 教授	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
北 村 正 次	*34 都立墨東病院 院長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究
竹 中 温	*35 京都第二赤十字病院 副院長	進行胃がんに対する外科的集学的治療の研究

*1：平成14年4月1日～平成14年9月30日

*2：平成14年10月1日～平成17年3月31日

*3,28：平成14年4月1日～平成16年3月31日

*5：平成14年4月1日～平成16年5月31日

*4,16,33～35：平成16年4月1日～平成17年3月31日

*6,27：平成14年4月1日～平成15年3月31日、
平成16年4月1日～平成17年3月31日

*7～9,23,24,29,30：平成14年4月1日～
平成15年3月31日

*10～14,31,32：平成15年4月1日～平成16年3月31日

*15,25,26：平成15年4月1日～平成17年3月31日

*17：平成16年6月1日～平成16年7月31日

*18：平成16年8月1日～平成17年3月31日

- * 19：平成16年4月1日～平成16年8月31日
- * 20：平成16年9月1日～平成17年3月31日
- * 21：平成16年4月1日～平成16年12月31日
- * 22：平成17年1月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

わが国は消化器悪性腫瘍の好発国であり、がん死亡の半数以上を占めている。これらに対する標準的治療としてはこれまで外科治療が唯一無二とされてきたが、最近の化学療法をはじめとする内科的治療の進歩に伴って治療選択の幅は大きく拡大している。また、この間、外科切除に化学療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療も次々と開発され、手術法そのものについてもより侵襲の少ない術式の工夫がなされてきた。このような新規に開発された治療法の有効性を正しく評価するには、科学的、合理的に計画された臨床試験を厳格に行い、その結果を客観的に判断する以外に方法がない。本研究班では本邦における消化器がん治療の代表的施設を班員あるいは研究協力施設として登録し、JCOG消化器グループとして多施設共同研究を行うことで、食道がん、胃がん、大腸がんなどに対する新規治療法の開発と標準的治療法の確立を目的としている。

2 研究成果

(1) 食道がんグループ

1)第 相試験：JCOG9204(pathological stage II-III 症例に対する手術単独と5-FU+CDDPによる術後補助化学療法の第 相比較試験)では、5-FU + CDDP による術後補助化学療法群 (n=120) が手術単独群 (n=122) よりも有意に良好な無再発生存期間を示し(5年無再発率：58% VS 46%)、本対象例では補助化学療法が標準治療として位置づけられた。次いで、clinical stage II-III症例を対象に9207で標準治療となった5-FU + CDDPの術後補助化学療法と同治療による術前化学療法の第 相試験JCOG9907が、平成12年5月より登録を開始しており、17年3月末現在252例の登録が得られている(目標症例数:330例)。16年3月に行った中間解析の結果、早期中止は勧告されず、目標症例数までの登録を継続することが指示されている。本試験は予定集積ペースを下回り、登録期間を延長しているが、17年度中の登録終了が期待されている。なお、現時点まで治療関連死亡は1例(術後気

管支壊死：効果安全性委員会では試験の続行を承認)のみであり、試験全体は安全に遂行されている。JCOG0303(局所進行食道がんに対する低用量と標準用量の化学放射線療法の比較試験)を、平成17年3月より登録開始している。本試験は5-FU+CDDPを標準量で行う群と低用量で行う群との治療成績を比較する試験であり、本邦で汎用されている低用量5-FU+CDDPの評価を行う初めての本格的な比較試験である。本試験は第 III相試験のデザインを用いているが、17年3月末現在26例の登録と、予定集積ペースを下回っているが、現時点まで治療関連死亡の報告はなく安全に遂行している。

2)第 相試験：JCOG9708(Stage 食道がんに対する化学放射線療法の第 相試験)は平成12年7月に登録終了となった。本試験の登録症例は経過観察中であり、遠隔成績と晩期有害事象の評価を行っている。17年3月現在、確定4年生存率は80.5%、推定5年生存率75.5%と、国立がんセンター中央病院における過去の外科切除成績とほぼ同等の治療成績が得られている。JCOG9905-DI(遠隔転移を伴う食道がん症例に対するネダプラチン+5-FUの第 相試験)は平成14年6月に42例(適格38例)をもって登録終了となり、平成15年9月に最終結果を確定した。奏効率は40%(95%信頼区間：24-55%)、MSTが8.9ヶ月、1年生存率34%と優れた効果を示し、治療関連死亡(grade 4の顆粒球減少による肺炎)を1例に認めたものの一般に毒性は軽度(grade 4の血液毒性は2-7%、grade 3-4の非血液毒性は悪心：12%以外はほとんど認めない)であり、5-FU + CDDP療法では不可能な長期投与(5コース以上)も7例に可能であった。なお、今回得られた生存期間を過去に行ったJCOG9407(今回と同じ対象について5-FU + CDDPを投与する第 相試験)の成績と比較すると、50%生存期間、1年生存率とも今回の方が良好であった。

3)総括および今後の方向性：3年間の成果としては、JCOG9204にて術後補助化学療法の優位性が証明されたこと、9708で化学放射線療法が外科手術に匹敵する成績を示したことなど、食道がん治療の進歩に多大な貢献を示したことがあげられる。すでに前者に関しては9907での術前対術後化学療法の比較試験に入っており、後者に関

しては外科手術と化学放射線療法の第 相比較試験を消化器がん内科グループとの共同で計画し、17年中に登録開始予定である。また、化学放射線療法の普及とともに、同治療後の遺残・再発例に対するサルベージ手術の試みがなされてきていることから、サルベージ手術の安全性と効果を見る第 相試験を現在計画中である。

(2) 胃がん外科グループ

1) 第 相試験： 術中肉眼診断でのリンパ節転移陽性かつ漿膜浸潤陰性例に対する手術単独と術後補助化学療法(MMC+5FU +AraC)との比較試験(JCOG9206-1: 252例)は、5年生存率が86.1%、91.2%と補助化学療法群がわずかに上回るも有意差はなく($p=0.14$)、依然手術単独が標準治療とされた。手術単独でも極めて良好な成績が得られていることから、本対象例での試験計画は今後必要ないことも示唆された。一方、漿膜浸潤陽性例に対する手術単独と術後補助化学療法(5FU+CDDP + UFT)との無作為化比較試験を行うJCOG 9206-2は、平成10年3月($n=268$)に登録を終了し、16年7月に最終解析を行った。その結果、手術単独群($n=133$)と補助化学療法群($n=135$)の5年生存率は60.9%、62.0%と差が認められず、補助化学療法の効果は証明されなかった。大動脈周囲リンパ節郭清(D4)を行うか行わない(D2)かを無作為に比較することでD4郭清の臨床的意義を検討するJCOG9501には、すでに平成13年4月に登録終了(523例)した。平成16年3月に第2回の中間解析を行ったが早期中止は勧告されず、18年4月に最終解析予定である。3 cm以内の食道浸潤例に開胸術を行うか横隔膜切開術を行うかを無作為化するJCOG9502 は対象例が予想外に少なく症例の集積状況がきわめて不良であった。しかし、15年12月に167例と当初の予定症例の半数を越えた時点で中間解析を行ったところ、良好な予後を見込んでいた開胸群が非開胸群の生存期間を下回り、両者が逆転する確率が5%以下であることから早期中止を勧告された。従って本対象例では非開胸が標準治療と判断された。これまで胃上部の進行がんの手術に際しては郭清を確実にするため脾摘を行ってきたが、その生存に対するインパクトについては欧米を含めて論議を呼んでいる。この点について明確な回答を得るため、平成14年6月より脾摘を行うか否かを無作為に比較する第 相試験(JCOG0110-MF: 目標症例数500例、脾摘の優越性を検定)を開始した。17年3月末現在200例が登録されている。

2) 第 相試験： cN3及びbulky N2症例に対してCPT-11 + CDDPを術前投与するJCOG0001は、平成13年8月より登

録(目標症例数: 60例)を開始したが、平成15年3月に55例を集積した段階で3例目の治療関連死亡を認めた。この時点で試験続行の可否について効果安全性委員会で論議されたが、既に有効性については検討可能な症例数に達していたこともあり、早期中止とした。現在予後経過を追跡中である(平成16年11月時点のMSTは1.22年、2年生存率は38%)。JCOG0001で、術前化学療法のレジメンの安全性に問題があったことから、レジメンをTS-1+CDDPに変更し、再度第 相試験(JCOG0405)を17年2月より登録開始している。切除可能大型3型・4型進行胃がんに対してTS-1 + CDDPにて術前化学療法を行うJCOG0210-MFは平成15年3月より登録開始となり、同年12月目標症例数(50例)に達し登録を終了した。本試験においては、治療関連死亡は発生しておらず、安全性は問題がなく終了している。現在追跡観察中であり、18年12月に最終解析予定である。早期胃がんにおけるセンチネルリンパ節の臨床的意義を確認するための妥当性研究(JCOG0302)を、16年5月より登録開始しており、17年3月末現在276例(目標症例1550例)の登録があり、さらに症例を集積中である。

3) 総括および今後の方向性： 術後補助化学療法に関する2つの比較試験(9206-1, -2)では、いずれも手術単独を上回る成績は示されなかった。しかし、両試験ともに手術単独での5年生存率は世界的にも際立って良好な成績を示したことは、本邦での胃がん手術のquality controlが極めて高いレベルで行われていることを証明したものと考えられた。また、JCOG9502で食道浸潤陽性例に対し非開胸群が標準と決められたことは、この領域の長年の論争に決着をつけた点で高く評価される。一方、JCOG0201-MFでTS-1+CDDPによる術前化学療法の安全性が確かめられ、かつ初期効果も良好であったことから、同対象例に対する術前TS-1+CDDPと手術単独との第 相比較試験を計画し、まもなく登録開始予定である。依然難治性であるスキルス胃がんに対する治療成績向上が期待される。

(3) 消化器がん内科グループ

1) 第 相試験： 切除不能進行胃がんを対して、5-FU単独群を対照群としてTS-1単 独群およびCPT-11 + CDDP群それぞれの有効性を比較(前者は非劣性、後者は優越性の検討)するJCOG9912は平成12年11月より登録を開始し、平成17年3月末現在510例と予定集積ペースを維持している。すでに16年3月に行われた中間解析においても早期中止は勧告されなかった。安全性については治療関

連死亡の疑いが2例を数えているが、効果安全性委員会で試験の継続には問題なしと判定されている。また、全例の50%生存期間は349日、1年生存率は46%と当初の設定を大幅に越えているため、検出力不足が懸念されたことから目標症例数を450例から690例に大幅に増やすプロトコール改訂を行ったが、症例集積の向上から17年度中の登録終了が見込まれている。胃がん腹膜播種例に対して5-FU単独投与群と5-FU + MTX療法群とを比較するJCOG0106-MF（目標症例数：160例）は、平成14年11月より登録を開始し、平成17年3月末現在で130例の登録を得ている。すでに16年9月に中間解析を行い、目標症例登録まで試験継続することが決定されている。現時点まで治療関連死亡が疑われる症例は1例のみであり、安全性も問題なく遂行されている。本試験は胃がんの腹膜播種例を対象とした世界で初めての第Ⅲ相試験であり、結果が大いに注目される。

2) 第Ⅲ相試験：5-FU投与不応手術不能進行胃がんに対してCPT-11 + MMCを投与するJCOG0109-DI（目標症例数：45例）は平成14年4月より登録を開始し平成15年8月に登録終了となった。奏効率28%を得て、second-line 化学療法のoptionになりうると考えられた。JCOG9906（StageⅢ、食道がんに対する化学放射線療法：5-FU+CDDP+RT）は、平成12年4月より登録を開始し（目標症例数：75例）、平成14年2月予定を上回る集積ペースで登録を終了した。現在経過観察中であり、まもなく最終解析予定である。本試験の結果から、化学放射線療法の位置づけが示されることが期待される。

3) 第Ⅲ相試験：大腸がん肝転移例に対するCPT-11（静注）+5-FU（肝動注）療法の第Ⅲ相試験（JCOG 0208-DI）は平成15年10月から登録を開始しており、17年3月末現在10例の登録が得られている。現在Ilel 3での登録を行っているが、症例集積ペースが遅れており、参加施設の拡大を検討している。

4) 総括および今後の方向性：切除不能進行胃がんでの2つの比較試験（JCOG9912と0106-MF）は、いずれも世界的に注目を浴びている試験であり、集積ペース・生存成績ともに良好な成績が得られており、最終結果が待たれるところである。すでに当該グループでは以下のような多数の試験が計画されており、新たに内視鏡治療や、膵がん・頭頸部がんを対象に加える予定である。胃がん腹膜播種例の二次治療としてbest available 5-FUレジメン対 weekly taxolとの無作為化比較第Ⅲ相試験が、まもなく登録開始予定である。stageⅢ食道がんの内視鏡的粘膜切除可能例を対象として、術後に確定する深達度

に従って経過観察（粘膜内がん）、予防的放射線化学療法（smがんで垂直断端陰性）、根治的放射線化学療法（smがんで垂直断端陽性）を行い、3年生存率によって治療効果を評価する第Ⅲ相試験を計画中である。本試験はJCOG9703の結果、原発巣での再発が多かったことへの反省から、より確実な治療法の開発をめざそうとするものである。早期胃がんに対する内視鏡的粘膜切除の適応拡大を目指した第Ⅲ相試験のプロトコール作成中であり、17年度中の登録開始を目指している。本試験は本邦で広く普及しつつある粘膜切開剥離法を用いる予定であり、世界にも類をみない試験として注目される。局所進行膵がんに対するgemcitabine単独療法による第Ⅲ相試験を、JCOGでの膵がんに対する初の試験として17年度中に開始予定である。局所進行頭頸部がんに対するTS-1+CDDP + 放射線照射の第Ⅲ相試験を計画し、新たな組織構築を図りながらプロトコール作成中である。本試験は国立がんセンター東病院での第Ⅲ相試験で極めて高いICR率が得られており、大いに期待される治療法である。

3 倫理面への配慮

本研究の倫理面への配慮については指14-4「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究班」で組織されたJCOG臨床試験審査委員会と、各施設における倫理審査委員会の二重の承認を得ることとしている。また、高度な薬物有害反応や治療関連死亡についてはJCOG効果安全性評価委員会に緊急報告を含めて報告することとしている。